

利用者名：応用生物学部 教授 藤沢 章雄



Title: 5-N-Carboxyimino-6-aminopyrimidine-2,4(3H)-dione, a novel indicator for hypochlorite formation
(新規の次亜塩素酸生成マーカーとしての 5-N-Carboxyimino-6-aminopyrimidine-2,4(3H)-dione)

Authors: Matsubara, Aya 、 Tanno, Haruki 、 Amekura, Sakiko、 Iida, Sayaka 、
Yamamoto, Yorihiro 、 Fujisawa, Akio

(松原彩 (東京工科大 応用生物学部) , 丹野春樹 (東京工科大 応用生物学部) ,
雨倉咲希子 (東京工科大 応用生物学部) , 飯田沙也加 (東京工科大 応用生物学部) ,
山本順寛 (元東京工科大 応用生物学部 教授) , 藤沢章雄 (東京工科大 応用生物学部 教授)

Journal: Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition

掲載年月: 2024 年 3 月

研究概要:

以前、我々は次亜塩素酸イオン(ClO^-)と尿酸との反応生成物として、5-N-Carboxyimino-6-N-chloroaminopyrimidine-2,4(3H)-dione (CCPD)を同定した。この化合物は ClO^- の in vivo マーカーとしての応用が期待されたが、緩衝溶液中では安定でもヒト血漿に添加すると速やかに消失した。血漿中の化合物と反応し、別の化合物に代謝されたと考えられた。CCPD は分子内に chloroamino 基を有するため、SH と反応したことが予想された。そこで、CCPD をシステイン(CysSH)ならびに還元型グルタチオン(GSH)と反応させた。すると、CCPD の chloroamino 基が amino 基に変わった 5-N-Carboxyimino-6-aminopyrimidine-2,4(3H)-dione (CAPD)の生成を認め、この CAPD が CCPD に代わる ClO^- の in vivo マーカーとして期待された。CAPD は緩衝溶液中およびヒト血漿に添加しても安定して存在することが分かった。生体中で ClO^- を生成する Myeloperoxidase(MPO)を用いて尿酸を酸化させたところ、CCPD の生成は認められなかったが、CAPD の生成を認めた。さらに、ヒト血液にリポポリサッカライド(LPS)を添加し 37°C でインキュベーションして疑似炎症を惹起したところ、血液中の CAPD が経時的に増加した。また、MPO の発現も経時的に亢進した。以上のことから、CAPD は ClO^- の in vivo マーカーとしての応用が期待される。

研究背景: 酸化ストレスが老化や種々の疾病に関与していると考えられている。この酸化ストレスを惹起するのは、様々な要因で発生する種々の活性酸素種 (ROS)であり、これを同定することは臨床的に大きな意義がある。しかし、ROSは反応性が高いため寿命が短く、直接の検出、同定は困難である。そこで、ROS と適切な基質との ROS 特異的な反応生成物を同定し、これを生体試料から検出することで、間接的に ROS を同定することを試みている。この場合、基質の条件として、1)体内に豊富に存在し、2)ROSとの反応性が高く、3)ROS 特異的な反応生成物を与えることが求められる。このような基質に尿酸がある。そこで我々は尿酸と ROS との特異的な反応生成物を検索してきた。

研究成果: ClO^- の新規 in vivo マーカーとして、CAPD を提案できた。

社会への影響: 上述したように、CCPD の代わりに CAPD が ClO^- の in vivo マーカーとして応用できる可能性が示唆された。今後は、種々の疾病の生体試料を分析し、関与する ROS の種類を同定することで、新たな抗酸化療法の開発が可能になると期待される。

専門用語:

酸化ストレス: 生体内の参加反応と還元反応のバランスが崩れて前者側に傾き、生体にとって好ましくない状態と定義されている。心筋梗塞や脳梗塞に代表される虚血・再灌流障害、ガン、アルツハイマー病や筋萎縮側索硬化症といった神経疾患など、多様な疾病や老化に関与していると考えられている。